DAS VERHALTEN LÖSLICHER FIBRINMONOMERKOMPLEXE IM WOCHENBETT NACH KAISERSCHNITT UNTER GABE VON NIEDRIG DOSIERTEM HEPARIN

Eva Held

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547022_0074

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. J. Zander

DAS VERHALTEN LÖSLICHER FIBRINMONOMERKOMPLEXE IM WOCHENBETT NACH KAISERSCHNITT UNTER GABE VON NIEDRIG DOSIERTEM HEPARIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eva Held
aus Stuttgart
- 1981 -

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Graeff
Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Zander
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. April 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Einleitung
Hyperkoagulabilität, Thrombose und Embolie unter der Geburt und im Wochenbett 3

B. Themenstellung und Aufbau der Studie 7

C. Material und Methoden 12
1. Heparinverabreichung 12
2. Blutentnahme und Sammeln der Blutproben 12
3. Labormethoden 13
a) Hämatokritbestimmung 13
b) Äthanoltest 14
c) Fibrinogenbestimmung 15
d) LFMK-Bestimmung 16
I. Anreicherung von Fibrinogen und seinen Derivaten durch Fällen mit ß-Alanin 16
II. Bestimmung des Proteingehalts der Probe 17
III. Agarose-Gelfiltration 17
IV. Berechnung des LFMK-Gehalts 20
4. Statistische Methoden 21
I. Untersuchung der qualitativen und quantitativen Merkmale des Thromboembolie-Protokollbogens 21
II. Auswertung der Äthanoltestergebnisse in Zusammenhang mit LFMK mg%-Werten 22

	Seite
D. Probleme der Durchführung und Ergebnisse	24
1. Durchführung der Studie	24
2. Ergebnisse	25
a) Fibrinogen	25
b) LFMK mg%-Werte	26
c) LFMK %-Werte	27
d) Äthanoltest	30
e) Äthanoltest- und LFMK mg%-Werte im Vergleich	32
f) Klinische Beobachtungen	32
E. Diskussion	36
F. Zusammenfassung	44
G. Literaturverzeichnis	45

A. EINLEITUNG

HYPERKOAGULABILITÄT, THROMBOSE UND EMBOLIE UNTER DER GEBURT UND IM WOCHENBETT

Thromboembolische Ereignisse nehmen unter den Ursachen mütterlicher Mortalität nach abdominaler Schnittentbindung einen hohen Rang ein. Ihre Bedeutung wuchs noch mit der allgemeinen Zunahme der Sectiofrequenz als Ausdruck der weltweit verstärkten Anstrengungen zur Senkung der perinatalen Säuglingssterblichkeit sowie einer wesentlichen Weiterentwicklung perinatologischer Überwachungsmethoden, die zu einer Erweiterung des Spektrums der kindlichen Indikation führten.

Gleichzeitig vollzog sich in der Beurteilung des Thromboembolierisikos innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte ein Wandel. Ältere Untersuchungen ergaben eine Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen bei Kaiserschnittentbindungen von bis zu 10% (56). In den folgenden Jahren finden sich unterschiedliche statistische Aussagen verschiedener Autoren. Noch 1964 postulierte H. Stamm (57) ein vierzigmal höheres Thromboembolierisiko nach Sectio als nach Spontangeburten, während J. Bonnar 1970 (8) eine nur sechsfach höhere Thromboserate fand. Demgegenüber machten Kakkar und Friend 1972 (19) die Beobachtung, daß tiefe Beinvenenthrombosen nach Entbindung durch Sectio nicht häufiger auftraten als nach Spontangeburten. Auch an unserem Haus konnte für die Jahre 1970 bis 1974 diese Beobachtung bestätigt werden. Es war kein Unterschied nachzuweisen in der Thrombosehäufigkeit nach Spontangeburten, vaginalen operativen Entbindungen, sowie nach Sectiones. Hier zeichnet sich eine Entwicklung hin zur Verminderung des Thromboembolierisikos nach Sectio ab.

Eine Verbesserung der postoperativen Situation im Sinne einer Senkung der Hyperkoagulabilität wurde im wesentlichen durch ausreichenden, intra- und postoperativen Volumenersatz sowie durch Zufuhr von Volumen und Wasser im Wochenbett erreicht. Damit wurde eine optimale Perfusion während und nach der Operation aufrechterhalten. Weiter wurde der Bedeutung physikalischer Maßnahmen zur Thromboembolieprophylaxe durch frühzeitige postoperative Mobilisierung und durch lokale Kompressionsbehandlung der gefährdeten unteren Extremität entsprochen, sind doch die tiefen Bein- und Beckenvenen im frühen Wochenbett bevorzugte Thrombosegebiete aufgrund hämodynamischer Veränderungen post partum sowie einer kurzen Phase der Labilität verschiedener Parameter des Gerinnungsvorgangs (33). Bedingt ist dieses passagere Ungleichgewicht durch die Rückkehr aus einem Zustand der Hyperkoagulabilität in der Schwangerschaft und unter der Geburt innerhalb der ersten Tage des Wochenbetts zum "steady state" systemisch Koagulabilität, der sich dann im weiteren Verlauf des Wochenbetts wieder auf normalem Niveau einpendelt (33). Post sectionem addiert sich zu dieser gestationsbedingten die postoperative Hyperkoagulabilität.

Die Morbidität der Lungenembolie resultiert aus der Häufigkeit von Thrombosen der tiefen Bein- und Beckenvenen, deren proximale Anteile bekanntlich das Hauptursprungsgebiet der Emboli darstellen (50). Die absolute Häufigkeit tiefer Beinvenenthrombosen im Wochenbett wurde von Autoren, die sich der üblichen klinischen Untersuchungsmethoden bedienten mit 0,27% (50, 60) angegeben. Friend und Kakkar stellten aufgrund umfassender statistischer Erhebungen in Großbritannien fest (18), daß bei 60% der infolge Lungenembolie im Wochenbett verstorbenen

Frauen dem akuten Ereignis keine klinischen Zeichen vorausgingen. Um Thrombosen im Puerperium besser erfassen zu können, setzten sie die ^{125}J- Fibrinogen-Technik ein, die bei 100 Patientinnen nach Spontanpartus sowie operativen Entbindungen zur Anwendung kam. Sie fanden insgesamt 3 Fälle von tiefen Beinvenenthrombosen, also eine Thromboserate von 3%. Die Diagnose wurde jeweils am 3. Tag post partum gestellt. Im Raum Hamburg wurden bei einer Sectiofrequenz von 14,9% im Beobachtungszeitraum 1968 - 1972 19 mütterliche Todesfälle verzeichnet, davon 3 aufgrund thromboembolischer Komplikationen. Das entspricht einem Anteil von 15,8% (12).
Anliegen einer medikamentösen Thromboseprophylaxe ist es nun, die Thromboembolie-Morbidität weiter herabzusetzen. Seit der erfolgreichen Einführung von niedrig dosiertem Heparin im Bereich der Chirurgie (46) erhob sich die Frage, ob eine prae-, intra- oder postoperative medikamentöse Thromboseprophylaxe auch in der Geburtshilfe eingesetzt werden kann. Zur Beantwortung dieser Frage soll vorliegende Studie beitragen, die sich zur Aufgabe gestellt hat, zu untersuchen,

- wie sich die Hyperkoagulabilität während des Kaiserschnitts und im Wochenbett danach verhält, und
- ob dieses Verhalten durch niedrig dosiertes Heparin zu beeinflussen ist.

Als biochemischer Parameter der Hyperkoagulabilität wurde die Konzentration löslicher Fibrinmonomerkomplexe - im weiteren LFMK - im Plasma bestimmt. Das Auftreten dieser thrombin-induzierten Umsatzprodukte des Fibrinogens kann heute als der direkteste Nachweis einer gesteigerten Gerinnungsneigung angesehen werden (16, 17, 29).
Weiter wurde vergleichend der Äthanoltest nach Go-

dal und Abildgaard zur semiquantitativen Bestimmung von LFMK im Plasma durchgeführt. Thrombosezeichen wurden durch die übliche klinische Diagnostik erfaßt. Auf den Einsatz von ^{125}J-Fibrinogen mußte verzichtet werden, da bei stillenden Müttern eine radioaktive Kontamination der Muttermilch bekannt ist (18, 42).

Besondere Bedeutung wurde dem biomathematischen Aufbau der Untersuchung als kontrollierte prospektive Studie beigemessen. So konnten klinische Ergebnisse mit low dose heparin erzielt werden, deren Reproduzierbarkeit statistisch gesichert ist.

B. THEMENSTELLUNG UND AUFBAU DER STUDIE

Die Durchführung der vorliegenden Arbeit als prospektive Studie erforderte als ersten Schritt eine abgrenzende Formulierung der zu untersuchenden Themen. Folgende Fragestellungen wurden erarbeitet:

a) Wie verhält sich die Hyperkoagulabilität während des Kaiserschnitts und im Wochenbett?

b) Läßt sich dieses Verhalten durch Gabe von niedrig dosiertem Heparin verändern?

c) Welche Unterschiede bestehen bei Gabe von niedrig dosiertem Heparin in Bezug auf Fibrinogenwerte (mg%) und LFMK(%)-Werten zu den Patientinnen, denen bei der Sectio kein Heparin verabreicht wurde?

d) Wie verhalten sich die Absolutwerte von LFMK(%) bei Heparin- und Kontrollgruppe?

e) Wie verhalten sich die Äthanoltestwerte bei den Sectio-Patientinnen der Thromboembolie-Studie während der Operation und bis zum 6. Tag postoperativ?

f) Ist ein Zusammenhang von Äthanoltestwerten und den LFMK(mg%)-Werten festzustellen?

g) Wie sind die Nebenwirkungen des niedrig dosierten Heparins als Thromboembolie-Prophylaktikum einzuschätzen hinsichtlich der Unterschiede zwischen Heparin- und Kontrollgruppe in Bezug auf postoperativen Verlauf und klinische Thrombosezeichen?

h) Welche Schwierigkeiten entstehen bei der Durchführung einer prospektiven Studie, wie der Thromboembolie-Studie, und welche Folgerungen ergeben sich daraus für die Planung weiterer Studien?

Die vorliegende Arbeit behandelt schwerpunktmäßig die Fragestellungen a) bis d).

Zunächst mußte eine Auswahl der Patientinnen, die an der Studie teilnahmen, erfolgen und ihre Zuteilung in vergleichbare Gruppen vorgenommen werden. Die Untersuchung sollte alle Sectiones unseres Hauses im Versuchszeitraum erfassen. Ein ursprünglich geplanter Vergleich mit Patientinnen, die vaginal entbunden wurden, mußte aus organisatorisch-technischen Gründen fallengelassen werden.
Bei der Gruppenzuteilung wurde eine statistisch vergleichbare Verteilung der Risikofaktoren durch Schichtung in Altersgruppen angestrebt. Zu diesem Zweck wurde der Altersmedian aller Sectiopatientinnen des Jahres 1974 ermittelt. Er lag bei 29 Jahren. Die Untersuchung ging davon aus, daß sich diese Altersverteilung innerhalb eines Jahres nicht wesentlich verändert. Es wurden zwei Gruppen gebildet: Die erste erfaßte die Patientinnen unter 29 Jahre, die andere diejenigen über 29 Jahre. Nach dieser Schichtung wurden die Patientinnen weiter aufgeteilt in eine Heparingruppe und eine Kontrollgruppe. Hier erfolgte die Zuordnung nach dem Prinzip der "matched pairs" von Billewicz und Deeley (4, 10) wobei in einander entsprechenden Schichten die Zuteilung paarweise in einer festgelegten, der Zufallsverteilung entsprechenden Reihenfolge vorgenommen wird. Von Bedeutung ist die Anwendung eines solchen Verfahrens zur Sicherstellung der größtmöglichen Objektivität.

Eine dritte Gruppe bildeten die Patientinnen, deren Teilnahme an der Thromboembolie-Studie aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich war. Als unvereinbar mit einer niedrig dosierten Heparin-Prophylaxe wurden von der Studie primär ausgeschlossen:

- Vorzeitige Plazentalösung

- Dead-Fetus-Syndrom
- Eklampsie
- Thrombopenie < 90 000
- PTT verlängert
- Thromboembolisches Ereignis in der Anamnese
- Plazenta praevia
- Blutung vor OP-Beginn
- Hämorrhagische Diathese in Familien- und/oder Eigenanamnese.

Für Patientinnen der Heparingruppe wurde festgelegt: Eine initiale Heparin-Dosis von 500 E (= 0,1 ml "Liquemin 5000") wird praeoperativ nach Narkosebeginn intravenös verabreicht. Nach Beendigung der Operation wird als intravenöse Dauertropfinfusion Liquemin in einer Dosierung von 420 E/Std. (1,9ml "Liquemin 5000" = 9500 E in 1000 ml NaCl 0,9%) so lange gegeben, bis nach mindestens 12 Stunden auf Station der erste 7 Uhr bzw. 19 Uhr-Termin erreicht ist. Jeweils um 7 Uhr und um 19Uhr werden 5000 E "Calciparin" subcutan injuziert. Diese niedrig dosierte Heparinprophylaxe von 10 000 E/24 Std. wurde bis zum 7. postoperativen Tag fortgeführt.

Die Patientinnen der Kontrollgruppe erhielten bei Operationsende analog 1000 ml 0,9% Kochsalzlösung ohne Heparin. Die subcutane Injektion eines Placebos wurde aus Gründen der Belastbarkeit von Patientinnen und Personal nicht vorgenommen.

Nach der Indikationsstellung zur Sectio erfolgte die Zuteilung zur jeweiligen Gruppe. Fiel die Patientin nicht in die Kontraindikationsgruppe, so wurde sie nach einem besonderen Schema - wie oben beschrieben - der Gruppe "mit" oder "ohne" Heparin zugeordnet. Für jede

Patientin dieser drei Gruppen wurde ein Thromboembolie-Protokollbogen angelegt. In diesem Dokumentationsbogen wurden Gruppenzugehörigkeit, Art der Kontraindikation sowie anamnestische Angaben zur Erfassung von Thrombosen festgehalten. Gleichzeitig diente der Bogen als Therapieplan und zur Kontrolle im klinischen Bereich. Jede ausgeführte Heparin-Injektion wurde durch Unterschrift der Stationsschwester bestätigt.
Ebenfalls dokumentiert wurden die klinisch zu erfassenden Thrombosezeichen, getrennt für oberflächliche und tiefe Beinvenenthrombose sowie Lungenembolie. Die klinischen Parameter wurden nach den von H. Ludwig (49, 50) entwickelten Kriterien bei jeder Patientin täglich überprüft und dokumentiert.

Darüberhinaus war die Möglichkeit zur Erfassung von postoperativen Komplikationen und Nebenwirkungen der Heparinprophylaxe gegeben. Für das Auftreten von bedrohlichen Blutungen war die Bestimmung der Thrombinzeit, Gabe von 3 ml "Protamin-Roche 1000" i.v. und Abbruch der Antikoagulation mit Heparin vorgesehen.

Ein Durchschlag des Bogens ging zur Dokumentation der Meßergebnisse ans Gerinnungslabor. Auf diesem Durchschlag war die Gruppenzugehörigkeit nicht zu ersehen. Somit waren die Voraussetzungen zur Durchführung der Studie als einfacher Blindversuch erfüllt: Den Patientinnen war ihre Gruppenzugehörigkeit nicht bekannt. Von Bedeutung war vor allem aber die Ausschaltung subjektiver Faktoren bei der Bearbeitung der Blutproben durch die Elimination einer Erwartungshaltung für bestimmte Ergebniswerte der Mitarbeiter des Gerinnungslabors.

Die Erstellung des Thromboembolie-Protokollbogens war die wichtigste organisatorische Voraussetzung, um einen koordinierten Ablauf der klinisch-experimentellen Studie sicherzustellen, da eine reibungslose Zusammenarbeit der betroffenen Bereiche - Kreißsaal, Sectio-OP, Wochenstation und Gerinnungslabor - erforderlich war.

Im Protokollbogen mußten alle Merkmale, denen im Rahmen der Untersuchung Bedeutung zukam, enthalten sein. Diese Merkmale sollten möglichst exakt und eindeutig definiert sein, nicht zuletzt um subjektive Einflüsse, bedingt durch eine Vielzahl von beteiligten Untersuchern, weitgehend auszuschalten. Für den Bereich der klinischen Thrombosediagnostik, für den dies nicht möglich war, wurde festgelegt, daß in der Regel bei allen betroffenen Sectiopatientinnen die tägliche Kontrolluntersuchung von einem bestimmten Untersucher durchgeführt werden sollte.
Vor dem eigentlichen Beginn der Thromboembolie-Studie wurde anhand eines Probelaufs überprüft, ob der geplante Versuchsablauf in dieser Form durchführbar ist. An diesem Probelauf nahmen sieben Patientinnen teil.

Die beschriebene biometrische Planung und abschließende statistische Berechnung des Informationsmaterials der Thromboembolie-Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik an der Ludwig Maximilians-Universität.

C. MATERIAL UND METHODEN

1. Heparinverabreichung

Unmittelbar praeoperativ wurde den Patientinnen der Gruppe 1 eine Heparin-Dosis von 500 E Na-Heparin unverdünnt intravenös verabreicht (0,1 ml "Liquemin 5000", Fa. Hoffmann-La Roche, Grenzach). Postoperativ wurde die intravenöse Na-Heparin-Verabreichung verdünnt fortgesetzt in einer Dosierung von 420 E/Std. als Dauertropfinfusion über mindestens 12 Stunden (1,9 ml "Liquemin 5000" = 9500 E in 1000 ml 0,9% NaCl-Lösung, 40 ml/Std.). Anschließend wurde die Heparinverabreichung subcutan fortgesetzt. Zur Anwendung kam Ca-Heparin ("Calciparin", Fa. Nattermann, Köln 1 Amp. = 0,8 ml = 20 000 E Heparin) in einer Dosierung von 12-stündlich jeweils 5000 E, entsprechend der vorgesehenen Gesamtdosierung von 10 000 E Heparin/die. Die Injektion erfolgte mit der Originalspritze oder einer Tuberculinspritze abwechslungsweise in die rechte und die linke Bauchhaut mit einer 16er-Kanüle streng subcutan, wobei Ein- und Ausstich senkrecht erfolgte.

2. Blutentnahme und Sammeln der Blutproben

Nach Indikationsstellung zur Sectio wurde den Patientinnen der Gruppen 1 und 2 die erste Blutprobe entnommen. Weitere Blutentnahmen erfolgten jeweils am Morgen des 2. und 6. postoperativen Tages.

Vorgelegt war in einer 10 ml Einmalspritze 1 ml Antikoagulanzlösung, ein Zitrat-EDTA-Trasylol-Gemisch,

pH 7,5 : 0,129 m tri-Na-Zitrat, 0,06 m TES (= Tris-(hydroxymethyl)-methyl-2-amino-äthan-sulfonsäure), 0,05 m EDTA, 10 000 KIE Trasylol ("Trasylol", Fa. Bayer, Leverkusen) pro 100 ml. Unter leichter gleichmäßiger Aspiration mittels Einmalkanülen (0,80 x 32 mm) wurden noch 9 ml Blut bis zur 10 ml Marke aufgezogen. Damit war ein Mischungsverhältnis von Blut zu Antikoagulanz von 9 : 1 erreicht. Die Endkonzentration von Trasylol in diesem Gemisch betrug 100 KIE/ml. Durch vorsichtiges Umschütteln wurde eine gleichmäßige Durchmischung erreicht.
Unmittelbar nach der Blutentnahme wurden die Proben zur weiteren Bearbeitung ins Labor gebracht.

3. Labormethoden

a) Hämatokritbestimmung

Der Hämatokrit (Hk) wurde in üblicher Weise aus dem antikoagulanzversetzten Venenblut bestimmt. Zur Anwendung kamen dabei Micro-Hematocrit-Tubes (Fa. Clay Adams, Persipanny, New York, USA). Eine Korrektur der Verdünnung wurde nach folgender Formel vorgenommen:

$$Hk_n = Hk_a \times 1{,}111$$

n = nativ
a = antikoagulanzverdünnt

Die Hämatokritbestimmung wurde als Doppelbestimmung durchgeführt.

b) Äthanoltest

Durch Äthanolzusatz zu Proteinlösungen können bestimmte Eiweißfraktionen je nach Löslichkeitsverhalten vom Sol-Zustand in den Gel-Zustand übergeführt werden. Auf diesem Prinzip beruht der Äthanoltest nach Godal und Abildgaard (20, 22, 23, 24), der in einer modifizierten Form (20, 47) zur Anwendung kam. Godal und Abildgaard hatten mit dieser Methode einen Test entwickelt, mit dessen Hilfe das Vorliegen von LFMK qualitativ und zum Teil auch semiquantitativ nachweisbar ist.

Zur Vorbereitung des Äthanoltests, der stets als Doppelbestimmung und immer aus dem frisch gewonnenen Blut durchgeführt wurde, war die Herstellung von plättchenarmem Plasma erforderlich. Hierfür wurde die Blutprobe bei 4° C über 20 Minuten mit 1200x g zentrifugiert und der Überstand sorgfältig abpipettiert.
Zu 0,5 ml Plasma wurden nun in ein Spezialreagenzglas 0,15 ml Äthanol-TES-Pufferlösung pH 7,8 gebracht und vorsichtig durchmischt (Lösung von 13,7 g TES in 350 ml aqua dest., Einstellung auf pH 7,8 mit N/10 NaOH-Lösung, Auffüllen auf 500 ml mit aqua dest. und auf 1000 ml mit Äthanol). Nach einer Ruhephase von 10 Minuten erfolgte die Beurteilung durch immer ein und denselben Untersucher. Die Auswertung geschah unter seitlichem Lichteinfall vor einem dunklen Hintergrund nach folgendem Schema:

-	(negativ)	=	klare oder gering getrübte Lösung
+	(fraglich positiv)	=	einzelne, zarte mit einem Glashäkchen ziehbare Fäden und/oder flockige Trübung

++	(zweifach positiv)	= zahlreiche, deutlich sichtbare Fäden
+++	(dreifach positiv)	= homogenes Gel oder dichte Knäuel von Einzelfäden

c) Fibrinogenbestimmung

Wie der Äthanoltest wurde auch die Fibrinogengehaltsbestimmung aus dem frisch gewonnenen Plasma durchgeführt. Sie erfolgte in Anlehnung an die Methode von Blombäck und Blombäck (6), modifiziert nach Hörmann und Gollwitzer (37). Im Testansatz wurden 0,5 ml Phosphatpuffer (0,01 m, 0,15m an NaCl, pH 6,35) und 0,15 ml Thrombinlösung (4,5 NIH-E Test-Thrombin ORHT, Behringwerke, Marburg) gut durchmischt und bei Raumtemperatur für 2 Stunden inkubiert. Mit einem Glashäkchen konnte nun in einem Stück das entstandene Fibringerinnsel entnommen werden. Dem Synäresieren auf Nylongewebe folgte dreimaliges Waschen mit 0,15 m NaCl-Lösung. Das so gereinigte Fibrinhäutchen wurde in 10 ml Harnstofflösung 40% (0,2 n an NaOH) gebracht. Nach vollständiger Lyse des Gerinnsels wurde 1 ml 0,3 m NaCl-Lösung zugesetzt. Jetzt konnte die optische Dichte in einer 1 cm Quarzküvette bei 280 nm und 325 nm gegen eine Blindlösung bestimmt werden (Spektralphotometer, Hitachi 181).

Aus den Extinktionsmeßwerten wurde der Fibrinogengehalt (Fg) nach folgender Formel errechnet:

$$Fg \left(\frac{mg}{ml} \right) = \Delta E_{280 - 325\ nm} \times 6{,}927 \times 2$$

Nach Hörmann und Gollwitzer (37) errechnet sich der Faktor 6,927 aus dem Extinktionskoeffizienten für Fibrino-

gen in Alkali von 15,87 (E 1% / 1 cm).

Eine Korrektur der Antikoagulanzienverdünnung wurde unter Berücksichtigung des Hämatokrit nach Seligsohn und Rapaport (53) folgendermaßen vorgenommen:

$$mg\ \%\ Fg_{korr} = mg\ \%\ Fg \times \frac{100 - Hk_a}{(100 - Hk_a) - 10}$$

Der Variationskoeffizient für die Berechnung der Präzision in der Serie liegt bei dieser Methode bei 1,8%. Auch der Fibrinogengehalt wurde doppelt bestimmt.

d) LFMK-Bestimmung

I. Anreicherung von Fibrinogen und seinen Derivaten durch Fällung mit ß-Alanin

Um eine Überlagerung durch andere Proteinfraktionen gering zu halten, wurden nach Straughn und Wagner (58) in einer Modifikation nach Graeff und v. Hugo (25, 33) Fibrinogen und seine Derivate im Probenansatz angereichert.
2,5 ml Plasma wurden im Eiswasserbad unter ständigem mäßigem Rühren mittels Magnetrührer tropfenweise mit 3 ml 40%iger ß-Alaninlösung versetzt. Das Zutropfen beanspruchte etwa 10 Minuten, weitere 10 Minuten wurde unter Kühlung gerührt. Die ß-Alaninkonzentration betrug 2,5 m/l. Ein weißlicher flockiger Niederschlag war entstanden, der bei 4^{o} C und 2000x g 5 Minuten lang abzentrifugiert wurde. Der Überstand wurde abdekantiert und verworfen, das Präzipitat bei Raumtemperatur in 1ml TES-Trasylol-Citratpuffer, pH 7,5 gelöst (0,06 m TES, 0,081 m NaCl, 0,0129 m

tri-Na-Citrat, 100 000 KIE Trasylol/1000 ml, pH 7,5). War noch eine Trübung vorhanden, wurde mit einer Tischzentrifuge (Hettich EBA III) zentrifugiert, sodaß eine klare Lösung verblieb.

II. Bestimmung des Proteingehalts der Probe

Der Proteingehalt dieser hochkonzentrierten Lösung von Fibrinogen und seinen Derivaten wurde photometrisch bestimmt und daraus die Menge in ml berechnet, die 5 - 7 mg Protein enthielt. Die Verwendung von Proben mit sich in etwa entsprechendem definiertem Proteingehalt diente der Präzision und Vergleichbarkeit der LFMK-Meßwerte.

III. Agarose-Gelfiltration

Die Agarose-Gelfiltration stellt ein Molekular-Trennverfahren aufgrund unterschiedlicher Teilchengröße dar. Zur Anwendung kamen Glassäulen, die mit Polysaccharid-Granula mit definierter Porengröße gefüllt waren. Als Elutionsmittel diente eine Tris-Citrat-Pufferlösung. Die Wanderungsgeschwindigkeit eines Moleküls ist nun abhängig von der passageren Adsorption am Gel, von der Molekülgröße und von der Durchflußrate. Größe der Granula und Porengröße sind die bestimmenden Parameter.

Zur Durchführung der Gelfiltration wurde auf 1,5 x 80 cm Säulen, die mit 4%iger Agarose (Biogel A - 15 m, 100 - 200 mesh, Bio-Rad. Lab., München) beschickt waren, die wie oben beschrieben vorbereitete Probe aufgetragen. Elutionsmittel war Tris-Cl-Citrat-Puffer, pH 7,6 (0,05 m

Tris, 0,116 m NaCl, 0,0129 m tri-Na-Citrat, 0,2 m ε-Aminocapronsäure (EACA), 0,025% Na-Azid, mit HCl auf pH 7,6 eingestellt). Die Durchflußrate im freien Fall betrug 13 ml/h. Das Eluat wurde automatisch in Einzelfraktionen zu je 3 ml aufgefangen, deren optische Dichte bei 280 nm und 325 nm gemessen wurde (Spektralphotometer Hitachi 181).
Die Extinktionsdifferenz wurde errechnet:

$$\Delta E_{280 - 325\ nm}$$

Auf Millimeterpapier aufgetragen, ergab sich folgendes Kurvenbild: (Abb. 1)

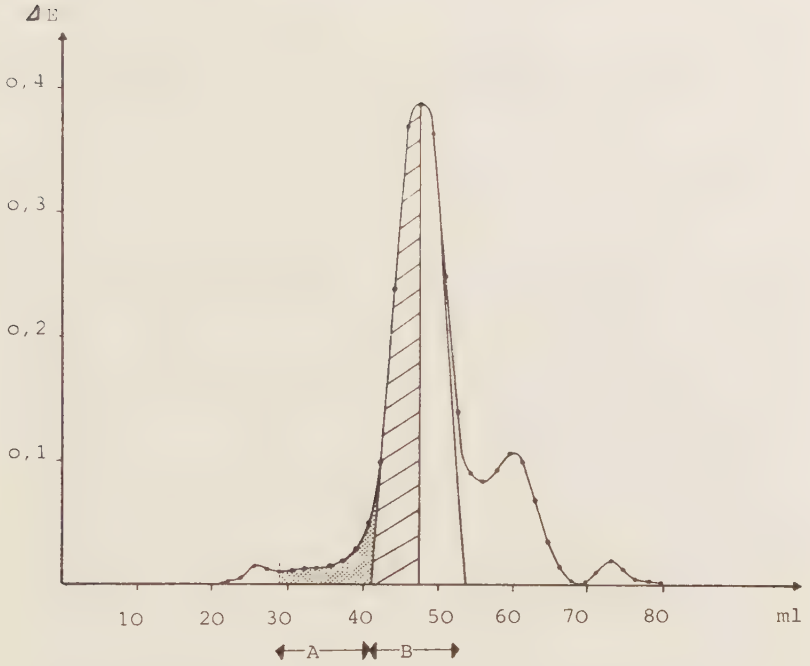

Abb. 1

Gelfiltrationsmuster von Fibrinogen und löslichen Fibrinmonomerkomplexen (LFMK) nach ß-Alaninfällung. A: LFMK, B: Fibrinogen

IV. Berechnung des LFMK-Gehalts

Wie in früheren umfassenden Arbeiten beschrieben (26, 33), erscheinen die LFMK im Eluat vor dem eigentlichen Fibrinogenanteil. In der graphischen Darstellung erkennt man eine Vorschulter zwischen Ausschlußvolumen und aufsteigendem Schenkel des Fibrinogenpeaks.

Durch Analysen der entsprechenden Fraktionen des Eluats konnte nachgewiesen werden, daß in der Vorschulter und im Hauptpeak Fibrinogen und seine Derivate vorlagen, wobei hauptsächlich ein Dimer des Fibrinogens, wahrscheinlich in Form eines Fibrinogen-Fibrinmonomerkomplexes, gefunden wurde, daneben auch oligomere Formen mit höherem Teilchengewicht. Der Nachweis wurde in einigen Fällen mit dem Staphylokokken-Clumping-Test geführt (33), hauptsächlich aber mit Hilfe der Polyacrylamidgel-Elektrophorese. Auf der Beweglichkeit der Hauptkomponente der LFMK von $0{,}28 \times 10^{-5}$ $cm^2/v \times sec$ (bei pH 8,6) basiert die Annahme der Dimer-Struktur.

Die Gehaltsbestimmung der LFMK erfolgte durch Planimetrieren. Vorschulter und Fibrinogenpeak wurden verglichen. Dazu wurden die entsprechenden Teile der Kurven ausgeschnitten und die Papierabschnitte auf einer Analysenwaage ausgewogen.

Nach folgender Formel konnte nun der Prozentgehalt an LFMK errechnet werden:

$$\text{LFMK } \% = \frac{A}{A + B} \times 100$$

Der absolute Gehalt an LFMK in 100 ml Plasma wurde nun

mit Hilfe des zuvor bestimmten Fibrinogenwertes wie folgt ermittelt:

$$\text{LFMK } \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}} = \frac{\text{LFMK \%} \times \text{Fibrinogen (mg/ml)}}{100}$$

4. Statistische Methoden

I. Untersuchung der qualitativen und quantitativen Merkmale des Thromboembolie-Protokollbogens

Zur Auswertung des Thromboembolie-Protokollbogens war für jedes qualitative Merkmal eine Kontingenztafel zu erstellen, unter welcher man die tabellenartige Zusammenstellung der in verschiedenen Beobachtungsgruppen ermittelten absoluten Häufigkeiten versteht. Wir bedienten uns der klassischen Vierfeldertafel, bestehend aus zwei Zeilen - für Heparin- und Kontrollgruppe - und zwei Spalten - für die beiden Alternativformen eines Ereignisses. Eine Analyse war lediglich mit Hilfe der 2J-Informationsstatistik nach Kullback (51) möglich, da bei allen Kontingenztafeln Erwartungswerte kleiner oder gleich 5 vorhanden waren, und es sich um relativ kleine Beobachtungsgruppen handelte. Die Informationsstatistik fußt auf dem von Kullback und Leiblein als Gradmesser der Divergenz zwischen zwei Grundgesamtheiten geschaffenen Informationsmaß.

Der exakte Fischertest (51) wurde bei der näheren Untersuchung der Merkmale "Wundhämatom" und "intraoperative Blutungen" eingesetzt. Hier war der Fall eingetreten, daß innerhalb der Vierfeldertafel Häufigkeiten extrem voneinander abwichen. Das Wesentliche dieses Verfahrens

besteht darin, daß die Gesamtwahrscheinlichkeit für das Auftreten einer vorliegenden Häufigkeitstafel aus den Einzelwahrscheinlichkeiten der beobachteten Häufigkeitskonstellation und der noch extremeren Häufigkeitskonstellation durch Addition bestimmt wird. Die Gesamtwahrscheinlichkeit "p" für das Eintreffen einer bestimmten Häufigkeitskonstellation einer Vierfeldertafel wurde nach der von R.A. Fischer entwickelten Formel berechnet.

Die quantitativen Merkmale des Thromboembolie-Protokollbogens wurden mit Hilfe des t-Test nach Student (51) für unabhängige Beobachtungen ausgewertet.

II. Auswertung der Äthanoltestergebnisse in Zusammenhang mit LFMK mg%-Werten

Zur Auswertung der Äthanoltestergebnisse in Zusammenhang mit LFMK mg%-Werten kamen der t-Test nach Student für unabhängige Beobachtungen, der t-Test für gepaarte Beobachtungen und die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Sachs (51) zur Anwendung. Der Vergleich von Heparingruppe und Kontrollgruppe geschah mit Hilfe des t-Test nach Student für unabhängige Beobachtungen. Der t-Test für gepaarte bzw. abhängige Beobachtungen wurde eingesetzt zum Vergleich von Untersuchungsergebnissen verschiedener Tage an der gleichen Patientin.

Bezüglich des Äthanoltests ist anzumerken, daß mathematische Gesetzmäßigkeit streng genommen nur für den Fall gleicher Klassenbreiten gilt. Gleiche Klassenbreiten liegen dann vor, wenn zwischen den einzelnen Bewertungsstufen quantitativ die gleiche Spanne liegt. Im Falle des

Äthanoltests sollte also die Differenz zwischen + und ++ der zwischen ++ und +++ entsprechen. Dies kann bei nicht quantitativen Variablen nur annähernd gewährleistet sein. Bei der Berechnung stand 0 für negativ, 1 für +, 2 für ++ und 3 für +++.

Die Voraussetzung für die Anwendung von t-Tests und Korrelationsberechnungen, das Vorliegen normalverteilter Stichproben, wurde mit dem Schnelltest nach David et al. (51) nachgewiesen.

Als statistisch signifikant wurde ein Ergebnis bezeichnet, wenn es sich auf dem 5% Irrtumsniveau sichern ließ.

D. PROBLEME DER DURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE

1. Durchführung der Studie

Die Thromboembolie-Studie wurde vom 1.11.1975 bis 31.3. 1976 an der I. Frauenklinik der Universität München durchgeführt. 107 Patientinnen wurden in diesem Zeitraum durch Kaiserschnitt entbunden. 18 kamen aus den oben genannten Gründen in die Kontraindikationsgruppe. Bei 8 dieser Patientinnen wurden folgende zusätzliche Kontraindikationen gefunden:

- Diabetes mellitus
- Aorteninsuffizienz
- M. Sheehan
- Rh-Inkompatibilität
- Resectio bzw. Re-Resectio

Wegen unzureichender Zuordnung mußten 21 Patientinnen von der Studie ausgeschlossen werden.

An der Studie nahmen 60 Patientinnen teil. Nach Altersschichtung und Zufallszuordnung, wie zuvor beschrieben, bildeten davon 29 Patientinnen die Heparingruppe, 31 die Kontrollgruppe (Tab. 1).

Tab. 1

Aufteilung in Patientengruppen

	HEPARINGRUPPE	KONTROLLGRUPPE
PATIENTENZAHL	29	31
ALTERSVERTEILUNG	28,4 $\pm$ 6,2	27,8 $\pm$ 5,9

2. Ergebnisse

a) Fibrinogen

Die Fibrinogenkonzentration im frühen Wochenbett nach Sectio stieg vom OP-Tag zum 2. postoperativen Tag erheblich an und behielt zum 6. postoperativen Tag hin eine leicht ansteigende Tendenz. Die Mittelwerte erreichten in der Heparingruppe, ausgehend von 410 mg% am OP-Tag, 547 mg% am 2. postoperativen Tag und 553 mg% am 6. postoperativen Tag. In der Kontrollgruppe war ein Anstieg von 394 mg% am OP-Tag auf 507 mg% am 2. postoperativen Tag und 532 mg% am 6. postoperativen Tag zu verzeichnen (Tab. 2).

Tab. 2

Fibrinogengehalt (Mittelwerte ± Standardabweichung)

	HEPARINGRUPPE	KONTROLLGRUPPE
OPERATIONSTAG	410 mg% ± 111	394 mg% ± 117
2. POSTOP. TAG	547 mg% ± 112	506 mg% ± 122
6. POSTOP. TAG	553 mg% ± 111	532 mg% ± 127

Aus diesen Werten konnte statistisch der Nachweis erbracht werden für einen signifikanten Anstieg sowohl in der Heparin- als auch in der Kontrollgruppe vom OP-Tag zum 2. postoperativen Tag. Unterschiede zwischen 2. und 6. postoperativem Tag bestanden nicht.

Zwischen Heparin- und Kontrollgruppe war für keinen der drei Tage ein signifikanter Unterschied verifizierbar (Abb. 2).

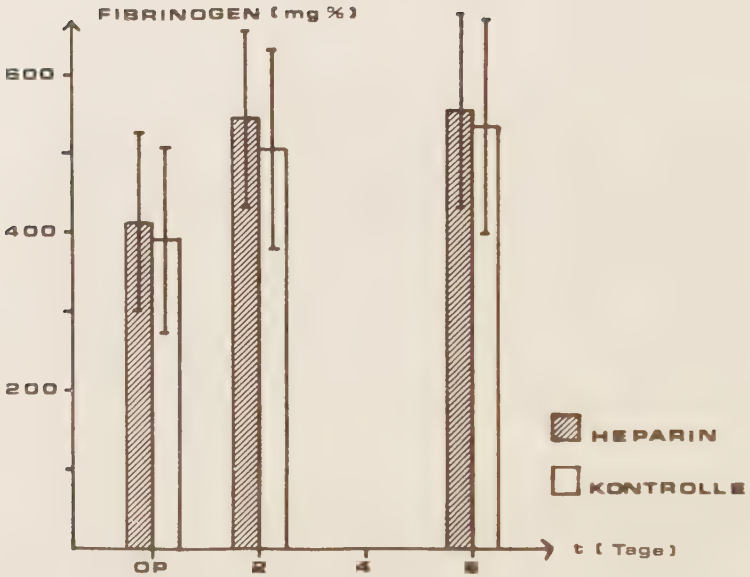

Abb. 2

Fibrinogengehalt der Proben von Heparin- und Kontrollgruppe gemäß Tab. 2

b) LFMK mg%-Werte

Das Verhalten der Absolutwerte von löslichen Fibrinmonomerkomplexen (mg/100 ml Plasma) zeigte sowohl in der Heparin- als auch in der Kontrollgruppe eine leicht ansteigende Tendenz vom OP-Tag über 2. postoperativen Tag hin zum 6. postoperativen Tag.

Tab. 3

LFMK-Gehalt (Mittelwerte ± Standardabweichung)

	HEPARINGRUPPE	KONTROLLGRUPPE
OPERATIONSTAG	21,1 mg% ± 6,7	19,8 mg% ± 5,8
2. POSTOP. TAG	22,2 mg% ± 6,6	21,7 mg% ± 6,1
6. POSTOP. TAG	24,6 mg% ± 6,5	24,0 mg% ± 7,8

Statistisch signifikant war lediglich der Anstieg der LFMK mg%-Werte in der Gruppe 1 vom 2. postoperativen Tag zum 6. postoperativen Tag. Im Vergleich von Heparin- und Kontrollgruppe konnte bezüglich des Merkmals LFMK mg% weder am OP-Tag, noch am 2. und 6. postoperativen Tag ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abb. 3).

c) LFMK %-Werte

Der prozentuale Anteil an löslichen Fibrinmonomerkomplexen bezogen auf den Gesamtfibrinogengehalt zeigt folgendes Verhalten (Tab. 4).

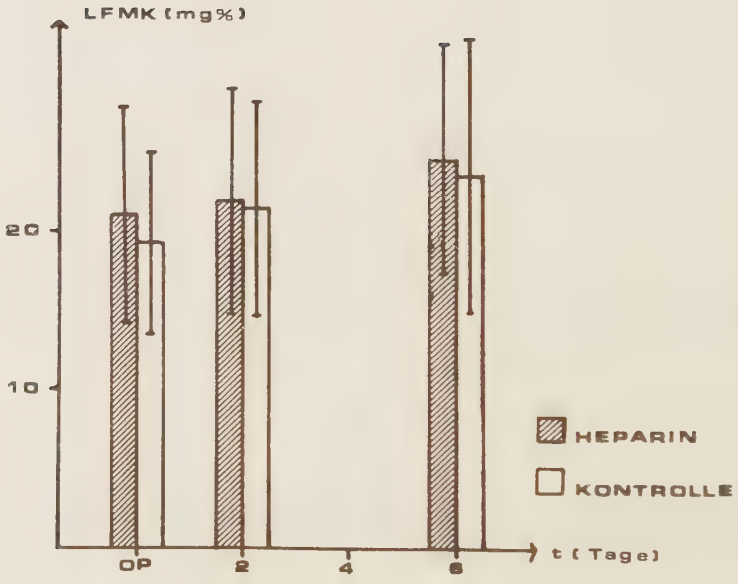

Abb. 3

LFMK-Gehalt der Proben von Heparin- und Kontrollgruppe gemäß Tab. 3

Tab. 4

LFMK-Gehalt in Prozent vom Fibrinogen
(Mittelwerte ± Standardabweichung)

	HEPARINGRUPPE	KONTROLLGRUPPE
OPERATIONSTAG	5,1 % ± 0,6	5,0 % ± 0,8
2. POSTOP. TAG	4,0 % ± 0,5	4,3 % ± 0,7
6. POSTOP. TAG	4,4 % + 0,6	4,5 % ± 0,8

Wie Abbildung 4 veranschaulicht, wurde ein deutlicher Abfall der LFMK %-Werke vom OP-Tag zum 2. postoperativen Tag beobachtet. Dieser Abfall war für die Heparingruppe wie auch für die Kontrollgruppe statistisch signifikant. In der Heparingruppe war hier eine Tendenz zum stärkeren Absinken der Werte am 2. postoperativen Tag zu verzeichnen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven konnte jedoch bei der Zahl von insgesamt 60 Probanden nicht nachgewiesen werden. Auch für den OP-Tag und den 6. postoperativen Tag bestand zwischen Gruppe 1 und 2 kein Unterschied (Abb. 4).

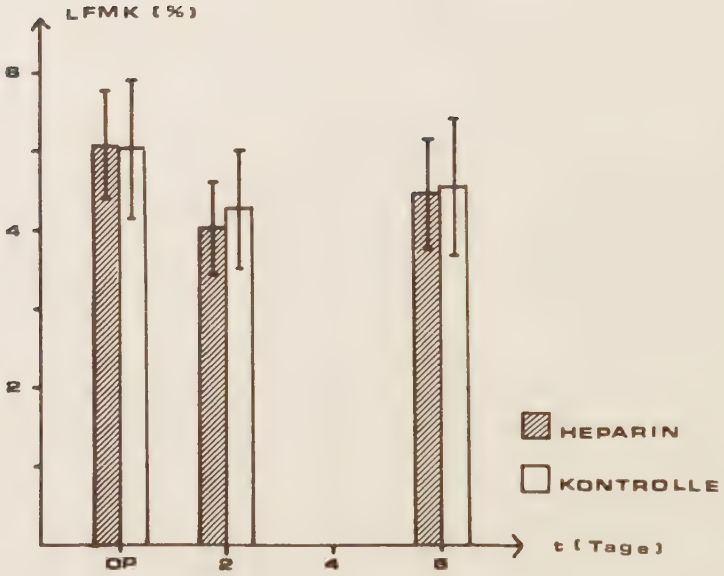

Abb. 4

LFMK-Gehalt der Proben von Heparin- und Kontrollgruppe in Prozent vom Fibrinogen gemäß Tab. 4.

d) Äthanol-Test

Der Äthanol-Test war bei allen untersuchten Proben (180 Proben) in der strengen Auslegung nach Godal und Abildgaard (22) negativ. Es trat in keinem Fall eine Gelbildung auf. Wie zuvor beschrieben, wurden abgestuft Beurteilungskriterien definiert, die Trübung, Flocken- und Fadenbildung erfaßten. Demzufolge waren 120 Proben positiv, 52 Proben fraglich positiv und 8 Proben nega-

tiv, entsprechend 67%, 29% und 4% der untersuchten 180 Proben (Tab. 5).
Für die beiden Kollektive wurden an den Untersuchungstagen im einzelnen folgende Ergebnisse gefunden:

Tab. 5

Ergebnisse der Äthanol-Teste (s. Seite 14/15)
gerundete Prozentwerte in Klammern

	positiv (++ od. +++)	fragl. pos. (+)	negativ (-)	gesamt
HEPARINGRUPPE OP	11 (38)	16 (55)	2 (7)	29 (100)
2. Tag	25 (86)	3 (10)	1 (4)	29 (100)
6. Tag	22 (76)	6 (21)	1 (3)	29 (100)
gesamt	58	25	4	87
KONTROLLGRUPPE OP	13 (42)	17 (55)	1 (3)	31 (100)
2. Tag	26 (84)	3 (10)	2 (6)	31 (100)
6. Tag	23 (74)	7 (23)	1 (3)	31 (100)
gesamt	62	27	4	93
insgesamt	120 (67)	52 (29)	8 (4)	180 (100)

Ein statistisch signifikanter Anstieg der Äthanol-Testbefunde war in beiden Versuchsgruppen vom OP-Tag hin zum 2. postoperativen Tag zu verzeichnen. Kein Unterschied bestand zwischen dem 2. und dem 6. postoperativen Tag und zwischen Heparin- und Kontrollgruppe.

e) Äthanol-Test und LFMK mg%-Werte im Vergleich

Positive Äthanol-Testbefunde traten überzufällig zusammen mit hohen LFMK mg%-Werten auf. Für diesen positiven Zusammenhang konnte ein Korrelationskoeffizient von r = 0,6626 berechnet werden. Somit besteht ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Äthanol-Testbefund und LFMK mg%-Werten auf dem 5% Irrtumsniveau.

f) Klinische Beobachtungen

Im Thromboembolie-Protokollbogen waren 47 qualitative Merkmale enthalten. 29 dieser klinischen Parameter wurden weder in der Heparingruppe, noch in der Kontrollgruppe beobachtet. Somit kann über die Verteilung dieser Merkmale keinerlei statistische Aussage gemacht werden.
Weder in der Heparin- noch in der Kontrollgruppe konnte eine oberflächliche oder tiefe Beinvenen-thrombose beobachtet werden (Tab. 6).

Tab. 6

Klinische Parameter zum Erkennen von Thrombose und Embolie. Anzahl der Beobachtungen

	Kontrollgruppe	Heparingruppe
- Thrombophlebitis		
Rötung	0	0
Schmerz	0	0
- Tiefe Beinvenen-thrombose		
Spannung	0	0
Knöchelödem	0	0
Beinschmerz	2	1
Palpations-schmerz	2	0
Wadenödem	0	0
Therapie ein-geleitet	0	0
Phlebographie	0	0
- Lungenembolie		
Klinisch dia-gnostiziert	0	0
Therapie ein-geleitet	0	0
Autopsie	0	0

"Beinschmerz" und "Palpationsschmerz" traten in der Gruppe ohne Heparin jeweils zweimal auf, in der Heparingruppe konnte nur bei einer Patientin das Merkmal "Beinschmerz" gefunden werden. Zwischen Heparin- und Kontrollgruppe konnten keinerlei statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Folgende Komplikationen waren im postoperativen Verlauf aufgetreten (Tab. 7).

Tab. 7

Postoperativ aufgetretene Komplikationen

	Kontrollgruppe	Heparingruppe
- Temperatur (2 Tage 38,5°C)	9	6
- Lochialsekretverhaltung	6	3
- Wundheilungsstörung	6	6
- Wundhämatom	4	9
- Intraop. Blutung	3	1
- Postop. Blutung	1	0
- Heparinprophylaxe vorzeitig beendet	0	2
- Postop. Transfusionen	2	1
- Antibiotika-Therapie	5	5

Im einzelnen sollen die Untersuchungsergebnisse einiger Merkmale, denen im Rahmen der Thromboembolie-Studie eine besondere Bedeutung zugemessen wurde, gesondert festgehalten werden.

Das Merkmal "Allergie" wurde in der Gruppe 1 zweimal, in der Gruppe 2 dreimal beobachtet. Nur einmal im Verlauf der Studie war eine postoperative Blutung aufgetreten. Die betreffende Patientin gehörte dem Kollektiv der Vergleichsgruppe an, hatte also kein Heparin erhalten. Wundhämatome hatten sich in der Heparingruppe bei 9 Patientinnen gebildet, in der Kontrollgruppe nur bei 4 Patientinnen. Scheinen sich die Häufigkeiten dieser Merkmalsbeobachtungen auch stark voneinander zu unterscheiden -

auf 1 Wundhämatom in der Kontrollgruppe kamen 2,4 in der Heparingruppe -, so konnte doch statistisch keine Signifikanz ermittelt werden. Weder die 2J-Informationsstatistik noch der speziell für kleine Häufigkeiten eingesetzte exakte Fischertest erbrachten signifikante Werte. Unter anderem ist hier die geringe Anzahl der beobachteten Fälle von Bedeutung. Bei gleichem Verteilungsverhältnis der Beobachtungen hätte man dieses Ergebnis als signifikant auf dem 5% Irrtumsniveau bezeichnen können, wenn insgesamt mindestens 129 Patientinnen an der Studie beteiligt gewesen wären. Damit läßt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Thromboembolie-Studie zumindest eine Tendenz zu häufiger auftretenden Wundhämatomen unter Heparinprophylaxe ableiten.

Das Merkmal "intraoperative Blutung" wurde in der Heparingruppe einmal, in der Kontrollgruppe dreimal beobachtet. Die geringe Zahl von 4 Beobachtungen war unzureichend, um daraus statistisch eine Signifikanz und damit ein medizinisch verwertbares Ergebnis abzuleiten.

E. DISKUSSION

Zum besseren Verständnis der Ergebnisse der Thromboembolie-Studie sollen - kurz zusammgenfaßt - der Prozeß der Blutgerinnung und der Wirkung des Heparins dargelegt werden.

Wenn auch nicht alle Mechanismen der Blutgerinnung im einzelnen bekannt sind, so besteht doch weitgehend Einigkeit über die wesentlichen Grundlagen der Thrombogenese. Nach wie vor werden die Faktoren der klassischen Virchowschen Trias (62) als die Grundpfeiler für das Ingangkommen des Gerinnungsablaufs betrachtet. Für Virchow bestanden die wesentlichen Ursachen einer Thrombose in Änderungen der Gefäßwand, der Zirkulation sowie der Blutzusammensetzung. Fortführung und Erweiterung der Virchowschen Grundgedanken stellt die heute verbreitete Auffassung dar, diese drei Kräfte in ihrem Zusammenwirken als funktionelle Einheit zu begreifen (61, 63, 64).

Etwas vereinfacht, entsteht in der Vorphase des Gerinnungsprozesses Thromboplastin, das im weiteren als Prothrombin-Aktivator zur Wirkung kommt. Der Ablauf dieser Initialphase geschieht über das "extrinsic system" oder ausschließlich über das humorale "intrinsic system". Auslösendes Moment sind entweder zelluläre Gewebsfaktoren, freigesetzt durch Gewebsschädigung, die mit den an der Gerinnung beteiligten Plasmaproteinen reagieren, oder der Kontakt von Faktor XII mit einer benetzbaren Oberfläche, am häufigsten einer lädierten oder eröffneten Gefäßwand. Weiter sind die Faktoren XI, IX, VIII, X, V, Ca^{++} sowie Thrombocytenphospholipid als Plättchenfaktor 3 beteiligt. Voraussetzung für das Freiwerden des Plättchenfaktor 3 ist die sogenannte viskose Metamorphose der Thrombozyten, eine Zusammenballung der Plättchen

und Änderung ihrer Oberflächeneigenschaft. Einmal in Gang gekommen pflanzen sich die Einzelreaktionen der Gerinnungsproteine kaskadenartig fort (2, 11), da die beteiligten Substanzen in großen Überschüssen vorliegen (61, 66). Komplizierte Steuermechanismen begrenzen den Gesamtablauf.
In der I. Phase des Gerinnungsvorgangs wird Prothrombin in Anwesenheit von Kalziumionen in Thrombin übergeführt. Phase II beinhaltet die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin unter Einwirkung des in der I. Gerinnungsphase gebildeten Thrombin. In einer hochspezifischen Reaktion werden vom intakten Fibrinogenmolekül die stark anionischen Fibrinopeptide A und B abgespalten, die etwa 3% des Gesamtmoleküls ausmachen (44). Somit ist das Fibrinmonomer entstanden, Grundstruktur der Gerinnselbildung. Die aus dem Verlust der stark anionischen Fibrinopeptide resultierende Ladungsänderung führt zur Polymerisation, wobei in erster Linie zweidimensionale, lösliche Aggregate gebildet werden. Einwirken von Faktor XIII (Fibrin stabilisierender Faktor) führt die zum großen Teil reversibel aggregierten Strukturen über in das dreidimensional kovalent vernetzte, harnstoffunlösliche Fibringitter.

Im einzelnen soll auf die vielfältigen und komplizierten Mechanismen des gesamten Gerinnungsablaufs hier nicht näher eingegangen werden. Eine Vielzahl von Substanzen sind daran beteiligt, sowohl aktivierend wie hemmend, in ihrem physiologischen Zusammenwirken ein System des biochemischen Gleichgewichts permanent ablaufender Reaktionen der Blutgerinnung und der gegenläufigen Fibrinolyse aufrechzuerhalten. Dieses "Dynamische Gleichgewicht" (52) stellt sich nicht nur unter den zwei Hauptströmungen Thrombogenese und Fibrinolyse ein, son-

dern auch als "physiologische latente Gerinnung" (2), das heißt als laufend im Blut stattfindende Aktivierung von Gerinnungssubstanzen und deren baldigem Abbau (13). Wird dieses Fließgleichgewicht gestört, so kann sich unter bestimmten Bedingungen auf einer Ebene der erhöhten oder verminderten Gerinnungsbereitschaft ein neues Gleichgewicht einstellen (1). Demzufolge ist ein Zustand der Hyperkoagulabilität mit gesteigertem Fibrinogenumsatz bei gleichzeitig verstärkter fibrinolytischer Plasminaktivität (33) verbunden. Ausdruck des erhöhten Umsatzes von Fibrinogen ist das Vorliegen durch Thrombininduktion entstandener löslicher dimerer Fibrinogen-Fibrinmonomerkomplexe, der LFMK. Diese stellen einen meßbaren Parameter für das Ausmaß der Hyperkoagulabilität dar, der in der oben dargestellten Weise in der vorliegenden Studie erfaßt wurde.

Intra- und postoperativ tragen folgende gerinnungssteigernde Faktoren zum Auftreten einer Hyperkoagulabilität bei:

- Freisetzung von Gewebsthrombokinase
- Beeinträchtigung der Zirkulation und Perfusion durch Blutverlust und Kreislaufveränderungen infolge Narkose und liegender Haltung
- bei einem großen Teil der Patientinnen bereits von vornherein vorliegende Veränderungen der Venenwand, besonders im Bereich der Beinvenen.

Während und kurz nach der Operation findet ein partieller Verbrauch an Gerinnungsfaktoren statt. Im weiteren postoperativen Verlauf führt eine überschießende Neubildung von Gerinnungsfaktoren zum Zustand einer Hyperkoagulabilität.

Zu der dargelegten allgemeinen operativen Hyperkoagulabilität steigert bei Sectiopatientinnen die gestationsbedingte Gerinnungsbereitschaft das Gesamtausmaß der Hyperkoagulabilität und damit die Gefahr der Thrombenbildung.

Heparin entfaltet in Abhängigkeit von der Dosierung ein komplexes Wirkungsspektrum, das sämtliche Phasen der Blutgerinnung umfaßt (64). Eine ganze Reihe von Gerinnungsfaktoren wird durch sein direktes Eingreifen blokkiert, woraus eine sofort einsetzende Reaktionsverzögerung des gesamten Gerinnungsablaufs resultiert.

Geschwindigkeit und Ausmaß der Thromboplastinbildung wird durch die Hemmung zahlreicher an der Vorphase der Gerinnung beteiligter Faktoren beeinflußt. Durch die Neutralistion von Faktor Xa nehmen die Heparine insofern eine Schlüsselstellung ein, als durch sie sowohl das "intrinsic",wie das "extrinsic system" der Blutgerinnung gehemmt werden kann. Sowohl mit Plasma, als auch mit Gewebsthromboplastin vermag Heparin komplexe Bindungen einzugehen, wodurch in der I. Phase der Gerinnung eine Hemmwirkung auf die Thrombinbildung entsteht (65).

In höherer Dosierung inaktiviert Heparin mit Hilfe von Antithrombin III als Heparin-Co-Faktor (65, 21), Thrombin. Dieser Antithrombineffekt tritt ohne zeitliche Verzögerung ein und folgt stöchiometrischen Gesetzen. Daneben zeigt Heparin im weiteren Gerinnungsablauf antifibrinoplastische Eigenschaft, wirkt retraktionshemmend und fibrinolytisch (65). Eine Heparinwirkung auf die Plättchenaggregation ist umstritten. Von einigen Autoren wird ein eher ungünstiger Effekt beschrieben (32).

Heparin wird im menschlichen Organismus rasch verstoffwechselt, zum Teil inaktiviert oder abgebaut und ausgeschieden. Vier Stunden nach intravenöser Heparingabe ist es schon nicht mehr wesentlich im Blut nachzuweisen (21). Nach subcutaner Gabe ist die Heparinwirkung durch die damit verbundene verzögerte Freisetzung von etwas längerer Dauer. Gerade diese Eigenschaften, sofortiger Wirkungseintritt und rascher Abbau machen Heparin zu einem Antikoagulanz mit optimal steuerbarer Wirkung. Zudem steht mit Protaminsulfat ein Antidot zur Verfügung, das mit Heparin einen inaktiven Komplex bildet (21), sodaß die Heparinwirkung sofort neutralisiert werden kann.

Als wesentliche Wirkung des Heparin in niedriger Dosierung wird übereinstimmend in der Literatur in erster Linie die Hemmung der Thrombinbildung angesehen. Der Effekt der Thrombininaktivierung fällt bei einer Dosierung von 10 000 E/24Std. kaum ins Gewicht (21). Für die Prophylaxe und auch für die Therapie thromboembolischer Erkrankungen kommt Heparin insofern eine besondere Bedeutung zu, als sich seine antikoagulative Wirkung auf das "extrinsic", als auch auf das "intrinsic system" der Blutgerinnung - wie oben beschrieben - erstreckt. Diese Tatsache und die zuvor erwähnte gute Steuerbarkeit begründen den bevorzugten Einsatz von niedrig dosiertem Heparin in der postoperativen Thromboseprophylaxe.

Schon 1950 stellte De Takats erste Überlegungen zum prophylaktischen Gebrauch niedrig dosierten Heparins an (59). Marksteine der Entwicklung einer auf breitester Ebene eingeführten Heparinprophylaxe waren die 1974 und 1975 von Kakkar veröffentlichten Studien. 1974 wurde in

sieben getrennt durchgeführten randomisierten klinischen Versuchen, die 1200 Patienten erfaßten, aufgezeigt, daß niedrig dosiertes Heparin, präoperativ und bis zum 7. postoperativen Tag in einer Dosierung von 3 x 5000 E/die gegeben, signifikant die Zahl tiefer Beinvenenthrombosen vermindert (45). 1975 konnte in Großbritannien eine multizentrische klinische Studie durchgeführt werden, die 28 Kliniken und insgesamt 4471 Patienten erfaßte. In dieser prospektiven kontrollierten Studie wurde sowohl in der Anzahl von tödlichen Lungenembolien, als auch in der Anzahl tiefer Beinvenenthrombosen ein signifikanter Unterschied zwischen Heparin- und Kontrollgruppe ermittelt. Unter den Nebenwirkungen des Heparins trat statistisch signifikant nur eine stärkere Wundhämatombildung auf (46). 1973 zeigte Ballard am Beispiel von 110 Operationen, daß den Kakkarschen Untersuchungen entsprechende günstige Ergebnisse auch im Bereich der Gynäkologie mit niedrig dosiertem Heparin erzielt werden.

Die vorliegenden überzeugenden Ergebnisse mit niedrig dosiertem Heparin aus nahezu allen Gebieten operativer Tätigkeit und das oben beschriebene besonders hohe postoperative Thromboserisiko nach Sectio drängten zur Untersuchung der Antikoagulantienprophylaxe mit Heparin bei Sectiopatientinnen, der Aufgabe dieser kontrollierten Studie.
Die Ergebnisse der Studie bestätigen frühere Arbeiten, nach denen unter der Geburt und im frühen Wochenbett eine erhebliche Hyperkoagulabilität gemessen in LFMK% vorliegt (29). Der signifikante Abfall der LFMK%-Werte am 2. postoperativen Tag, der in der Studie sowohl für die Heparin-, als auch für die Kontrollgruppe festgestellt

wurde, und das Ausbleiben oberflächlicher wie tiefer Beinvenenthrombosen unterstützt indirekt den von Fletcher et al. 1970 (15) nachgewiesenen Zusammenhang von Thrombose und steigenden LFMK%-Werten.

Die häufigere Ausbildung von Wundhämatomen in der Heparingruppe, die zwar nicht signifikant, aber in der Tendenz vorhanden war, bestätigt die Ergebnisse von Kakkar et al. (45) mit niedrig dosiertem Heparin. Diese Wundheilungsstörungen müssen in Abwägung mit den Vorteilen der Antikoagulantienprophylaxe wohl in Kauf genommen werden.

Im Vergleich zwischen der Gruppe, die 2 x 5000 E/die, jene Dosierung von niedrig dosiertem Heparin als Thromboseprophylaxe verabreicht bekam, deren Wirkung durch die Studie nachgewiesen werden sollte, und der Kontrollgruppe ohne Heparin kann ein stärkeres Absinken der LFMK%-Werte am 2. postoperativen Tag für die Heparingruppe zwar nicht signifikant, aber der Tendenz nach festgestellt werden. Ein statistisch signifikanter Beweis für die Wirkung von 10 000 E/die auf die Hyperkoagulabilität gemessen an LFMK%-Werten wurde durch diese Thromboembolie-Studie nicht erbracht.

Dieses Ergebnis läßt zwei mögliche, sich nicht ausschliessende Schlußfolgerungen zu:

- Der Umfang der Studie war nicht groß genug, um bei dem in Erscheinung getretenen Unterschied zwischen Heparin- und Kontrollgruppe zu einem signifikanten Ergebnis zu führen. Möglicherweise könnte sich bei einer erheblichen Erhöhung der Patientenzahl mit

10 000 E/die eine statistische Signifikanz des tendenziell gefundenen stärkeren LFMK%-Abfalls herausstellen.

- Die Dosierung von 2 x 5000 E/die Heparin ist nicht ausreichend, um damit ein signifikant nachweisbares Absinken der löslichen Fibrinmonomerkomplexe zu erzielen. Möglich ist, daß mit einer Erhöhung der Dosierung, z.B., auf 3 x 5000 E/die, die in der Großstudie von Kakkar et al. (46), appliziert wurde, ein signifikanter LFMK%-Abfall nachgewiesen werden kann. Allerdings muß bei einer Steigerung der Heparin-Dosis ein damit möglicherweise verbundenes erhöhtes Risiko intra- und postoperativer Blutungen, insbesondere bei Sectiopatientinnen beachtet werden.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Eine Beeinflussung der Übergerinnbarkeit, gemessen an löslichen Fibrinmonomerkomplexen, durch niedrig dosiertes Heparin war in unserer Versuchsanordnung nicht signifikant, sondern nur als Tendenz nachweisbar. Thromboembolische Ereignisse traten während des Versuchszeitraums nicht auf. Postoperative Komplikationen waren in der Versuchs- und Kontrollgruppe gleich verteilt. Eine häufigere Ausbildung von Wundhämatomen war in der Versuchsgruppe nicht signifikant, aber in der Tendenz vorhanden.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALEXANDER, B.: What we must know of coagulation and hemostasis in Current Concepts of Coagulation and Hemostasis. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1971

2. BEGEMANN, H., RASTETTER, I., KABOTH, W.: Hämatologie. T. Thieme Verlag, Stuttgart, 1975

3. BEGEMANN, H., HARWERTH, H.G.: Praktische Hämatologie. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1977

4. BILLEWICZ, W.Z.: The efficiency of matched samples: an empirical investigation. Biometrics 21, 623-643, 1965

5. BLEYL, U., KUHN, W., GRAEFF, H.: Reticulo-endotheliale Clearance intravasaler Fibrinmonomere in der Milz. Thrombos. Diathes. haemorrh. 22, 87, 1969

6. BLOMBÄCK, B., BLOMBÄCK, M.: Purification of human and bovine fibrinogen. Arkiv för kemi 10, 419-443, 1956

7. BLOMBÄCK, B., YAMASHINA, J.: On the N-terminal amino acids in fibrinogen and fibrin. Arkiv för kemi 12, 299-319, 1958

8. BONNAR, J., McNICOL, G.P., DOUGLAS, A.S.: Coagulation and fibrinolytic mechanisms during and after normal childbirth. Brit. Med. J. 2, 200, 1970

9. BREEN, F.A., TULLIS, J.L.: Ethanol gelation: a rapid screening test for intravascular coagulation. Ann. Int. Med. 69, 1197, 1968

10. DEELEY, Th.J.: The random allocation of patients in clinical trials. Meth. Inform. Med. 5, 100-101, 1966

11. DEUTSCH, E.: Blutgerinnung und Operation. Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1973

12. DIETEL, H., KEDING, G.: Müttersterblichkeit - auch heute noch ein Problem? (Ergebnisse der Hamburger Landesstatistik 1968.1972). Geburtsh. u. Frauenheilk. 36, 1-9, 1976

13. EDER, M., GEDICK, P.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathalogischen Anatomie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974

14. FLANC, C., KAKKAR, F.F., CLARK, M.B.: The detection of venous thrombosis of the legs using ^{125}I-labelled fibrinogen. Brit. J. Surg. 55, 742, 1968

15. FLETCHER, A.P., ALKJAERSIG, N., O'BRIEN, J.: Blood hypercoagulability and thrombosis. Abstract Vol. XIII. Int. Congr. of Hematology, Munich, 244, 1970

16. FLETCHER, A.P., ALKJAERSIG, N.: Blood hypercoagulability, intravascular coagulation and throm-

bosis: new diagnostic concepts, in Immunological Mechanisms in Blood Coagulation, Thrombosis and Hemostasis. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 389, 1971

17. FLETCHER, A.P., ALKJAERSIG, N., O'BRIEN, J.: Fibrinogen-fibrin degradation products and venous thromboembolism in Thromboembolism: Diagnosis and Treatment. Churchill-Livingstone Edinburgh and London, 1972

18. FRIEND, J.R., KAKKAR, V.V.: The diagnosis of deep vein thrombosis in the puerperium. The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth, 820-823, 1970

19. FRIEND, J.R., KAKKAR, V.V.: Deep vein thrombosis in obstetrics and gynecology in Thromboembolism: Diagnosis and Treatment. Churchill-Livingstone, London, Edinburgh, 1972

20. FRIGOLETTO, F.D., TULLIS, J.L., REID, D.E., HINNAN, J.: Hypercoagulability in the dysmature syndrome. Am. J. Obstet. Gynec., 111, 867-873, 1971

21. GASTPAR, H.: Pharmakologie und Toxizität des Heparins in Abstract Volume XX. Hamburger Symposium über Blutgerinnung, S. 19-35, 1977

22. GODAL, H.C., ABILDGAARD, U.: Gelation of soluble fibrin in plasma by ethanol. Scand. J. Haemat. 3, 342-350, 1966

23. GODAL, H.C., ABILDGAARD, U., KIERULF, P.: The ethanol test - an indicator for fibrinemia. Coagulation 3, 343-345, 1971

24. GODAL, H.C., ABILDGAARD, U., KIERULF, P.: Ethanol gelation and fibrin monomers in plasma. Scand. J. Haematol. Suppl. 13/14, 189-191, 1971

25. GRAEFF, H., von HUGO, R.: Identification of fibrinogen derivatives in plasma samples. Thrombos. Diath. Haemorrh. 27. 610-618, 1972

26. GRAEFF, H., von HUGO, R., HAFTER, R.: In vivo formation of soluble fibrin monomer complexes in human plasma. Thromb. Research 3, 465-476, 1973

27. GRAEFF, H., von HUGO, R., KUHN, W., SCHOLZ, H., ERNST, A., GASTROPH, R.: Fibrinogen derivates with a higher molecular weight than that of the parent molecule in cord vein plasma of newborn. Klin. Wschr. 51, 695-698, 1973

28. GRAEFF, H., ERNST, E., BOCAZ, J.A., von HUGO, R., HAFTER, R.: Evaluation of hypercoagulability in septic abortion. Haemost. 5, 285-294, 1976

29. GRAEFF, H., WIEDEMANN, A., von HUGO, R., HAFTER, R.: Amount and distribution of soluble fibrin monomer complexes during the early puerperium. Am. J. Obstet. Gynecol., 124, 21-24, 1976

30. GREENE, H., LOEWE, J.C.: Thromboembolic disease in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynecol., 93, 143, 1965

31. GRUBER, U.F.: Prophylaxe der postoperativen Embolie. Münch. Med. Wschr. 119, 58, 1977

32. HABERMANN, E., LÖFFLER, H.: Spezielle Pharmakologie und Arzneitherapie. Springer Verlag, S. 156, 1977

33. HAFTER, R., SCHNEEBAUER, I., TAFEL, K., ERNST, E., GRAEFF, H.: Bestimmung von löslichen Fibrinmonomerkomplexen zur Erfassung der Hyperkoagulabilität in der Schwangerschaft und unter der Geburt. Geburtsh. u. Frauenheilk. 35, 518-525, 1975

34. HAFTER, R., GRAEFF, H.: Molecular aspects of defibrination in a reptilase treated case of dead fetus syndrome. Thromb. Res. 7, 391-399, 1975

35. HAFTER, R., GRAEFF, H.: Estimation of soluble fibrin monomer complexes by agarose gel filtration in Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis, Vol. 2, pp 137-149, 1976

36. HARKER, L.A., SLICHTER, S.J.: Arterial and venous thromboembolism: kinetic characterisation and evaluation of therapy. Thrombos. Diathes. Haemorrh., 31, 188, 1974

37. HÖRMANN, H., GOLLWITZER, R.: Analytische Untersuchungen über Rinderfibrinogen und -fibrin. Z. Physiol. Chem. 346, 21, 1966

38. HUGO, R.von, GRAEFF, H.: Formation of soluble fibrin monomer complexes in human plasma. Thromb. Res. 3, 183-190, 1973

39. HUGO, R.von, GRAEFF, H.: Fibrinogen derivates with a higher molecule weight than that of the parent molecule in cord vein plasma of newborns, II. Further characterization from pooled plasma. Klin. Wschr. 51, 699-702, 1973

40. HUGO, R.von, GRAEFF, H.: Fibrin-i degradation products with a molecular weight higher than that of fibrinogen. Thromb. Diath. Haemorrh. 29, 123-129, 1973

41 HUGO, R.von, HAFTER, R., STEMBERGER, A., GRAEFF, H.: Soluble fibrin monomer complexes demonstrated by agarose gel filtration and by adsorption on insolubilized fibrinogen. Thromb. Diath. Haemorrh. 34, 216-222, 1975

42. HÜTER, J.: Übergang von Medikamenten in die Muttermilch und Nebenwirkungen beim gestillten Kind. G. Thieme Verlag, 1970

43. JÄRVINEN, P., ASP, K.: Clinical diagnosis and prognosis of deep venous thrombosis. Annal. Chirurg. et Gynaecol. Form. 64, 96-99, 1975

44. JILG, W.: Über eine neue gerinnbare Begleitkomponente des Fibrinogens. Inauguraldissertation, MPI f. Eiweiß- und Lederforschung, München, 1973

45. KAKKAR, V.V.: Low dose heparin in the prevention of venous thromboembolism. Thrombos. Diathes. Haemorrh. 33, 87, 1974

46. KAKKAR, V.V., CORRIGAN, T.P., FOSSARD, D.P.: Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An International Multicentre Trial, Lancet II, 45-51, 1975

47. KUHN, W., GRAEFF, H., von HUGO, R., BAUMGÄRTNER, M., KÖLLER, R., MARX, R.: Nachweis von löslichen Fibrinmonomerkomplexen im Plasma von Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren. XVI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 195-203, 1974

48. KUHN, W., GRAEFF, H.: Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1977

49. LUDWIG, H.: Varicosis e graviditate. Gynäkologe 2, 166, 1970

50. LUDWIG, H.: Thromboembolische Erkrankungen in der Schwangerschaft und unter der Geburt. Geburtsh. Perinat. 176, 169-182, 1972

51. SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer Verlag, New York, 1969

52. SCHETTLER, G.: Lehrbuch der Inneren Medizin. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1976

53. SELIGSOHN, U., RAPAPORT, S.J., KUEFLER, P.K.: Extra-adrenal effect of ACTH on fibrinogen synthesis. Am. J. of Physiology 224, 1172-1178, 1973

54. SHAINOFF, J.R., PAGE, J.H.: Cofibrin and Fibrin-intermediates as indicators of thrombin-activity in vivo. Circulat. Reserach 8, 1013, 1960

55. SHAINOFF, J.R. PAGE, J.H.: Significance of cryoprofibrin in fibrinogen-fibrin-conversion. J. Exp. Med. 116, 687-707, 1962

56. STAMM, H.: Die geburtshilfliche und gynäkologische Emboliemortalität im Raume Zentraleuropa und Skandinavien. Ztschr. Geburtsh. Frauenheilk. 20, 675, 1960

57. STAMM, H.: Das typische Bild der geburtshilflichen gynäkologischen Thromboembolie. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 17, 113, 1964

58. STRAUGHN, W., WAGNER, R.H.: A simple method for preparing fibrinogen. Thromb. Diath. Haemorrh. 16, 197, 1966

59. TAKATS DE, G.: Anticoagulants in surgery. J. Am. Medical Association 142, 527, 1950

60. ULLERY, J.C.: Thromboembolic disease complicating pregnancy and the puerperium. Amer. J. Obstet. Gynec. 68, 1243, 1954

61. VINAZZER, H.: Die postoperative Thrombosebereitschaft. Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 33, 1-90, 1969

62. VIRCHOW, R.: Die Pfropfenbildungen und Verstopfungen in den Gefäßen (Thrombosis, Obstruction, Obturation). Handb. d. Spec. Path. u. Ther., Bd. 1. Erlangen 1854

63. WESSLER, S.: The issue of hypercoagulability in Thromboembolism: Diagnosis and Treatment. Churchill-Livingstone Edinburgh, London, 1972

64. WESSLER, S., YIN, E.T.: Role of animal models in thrombosis: a point of departure in Thrombosis: Pathogenesis and Clinical Trials. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, 1974

65. WESSLER, S., YIN, E.T.: On the antithrombotic action of heparin. Thrombos Diathes. Haemorrh. 32, 71-78, 1974

66. WILLE, P.: Der Einfluß von Operationen und Narkose auf den Gerinnungsablauf. Folia haematolog., Neue Folge 3, 339-350, 1959

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. H. Graeff für die Überlassung des Themas und für seine großzügige Unterstützung und Betreuung.

Dank schulde ich auch Dr. R. von Hugo und Dr. R. Hafter für ihre stete Beratung und wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Name:	Eva Held, geb. Loeckle
Geburtstag:	8.4.1949
Geburtsort:	Stuttgart
Eltern:	Dr. Bernhard Loeckle, Diplomchemiker und Margrit Loeckle, geb. Schnell, Weberin

1955	Besuch der Volksschule in Ulm und Neu-Ulm
1959	Neusprachliches Gymnasium Neu-Ulm
1969	Abitur und Pharmazie-Praktikum
1971	Pharmazeutisches Vorexamen in Stuttgart
1972	Medizinstudium an der Universität München
1973	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1974	Ärztliche Vorprüfung
1975	I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1977	II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1978	III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation als Arzt
1979	Assistenzärztin an der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Neuperlach

München, Februar 1981 Eva Held